



Revisión

Anemia hemolítica autoinmune

María Argüello Marina*, Montserrat López Rubio y Lucía Castilla García

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de marzo de 2022
Aceptado el 29 de julio de 2022
On-line el 2 de noviembre de 2022

Palabras clave:

Anemia hemolítica autoinmune
Autoanticuerpos
Revisión
Actualización
Hemólisis
Anemia
Eritropatología
Anemias hemolíticas adquiridas
Coombs directo
Rituximab
Complemento

Keywords:

Autoimmune haemolytic anaemia
Autoantibodies
Review
Update
Haemolysis
Anaemia
Erythropathology
Acquired haemolytic anaemias
Direct Coombs
Rituximab
Complement

R E S U M E N

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) son trastornos hematológicos adquiridos ocasionados por una destrucción periférica de eritrocitos incrementada, mediada por autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos eritrocitarios. Se clasifican según etiología en primarias y secundarias, y según el tipo de anticuerpo detectado y temperatura de reacción en AHAI por anticuerpos calientes (AHAI-C) y AHAI por anticuerpos fríos (AHAI-F).

El pilar del manejo en AHAI-C continúa siendo el tratamiento con glucocorticoides, y la adición precoz de rituximab ha demostrado buenos resultados en los últimos estudios. Las AHAI-F primarias se tratan principalmente con rituximab, solo o combinado con quimioterapia.

En fase de desarrollo avanzado encontramos nuevos fármacos como los inhibidores de Syk, Ig anti-FcRn e inhibidores del complemento, que permitirán ampliar el arsenal terapéutico, especialmente en casos refractarios o recidivantes.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Autoimmune haemolytic anaemia

A B S T R A C T

Autoimmune haemolytic anaemias (AIHA) are acquired haematological disorders caused by increased peripheral erythrocyte destruction mediated by autoantibodies against erythrocyte antigens. They classified according to aetiology into primary and secondary, and according to the type of antibody and reaction temperature into AIHA due to warm antibodies (w-AIHA) and AIHA due to cold antibodies (c-AIHA).

The mainstay of management in w-AIHA remains glucocorticoid therapy, and the early addition of rituximab has shown good results in recent studies. Primary c-AIHA is mainly treated with rituximab, alone or in combination with chemotherapy.

New drugs such as Syk inhibitors, anti-FcRn Ig and complement inhibitors are in advanced development and will expand the therapeutic arsenal, especially in refractory or relapsed cases.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción y clasificación

Las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) son un grupo heterogéneo de anemias debidas a autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana de los hematíes.

En los últimos años se han llevado a cabo grandes avances en cuanto al conocimiento de su patogenia, la estandarización de los criterios y métodos diagnósticos y el establecimiento de tratamiento basado en la evidencia¹. Las guías británicas de AHAI se publicaron en 2017^{2,3}, y el primer consenso internacional en diagnóstico y tratamiento en 2020⁴.

Dependiendo del tipo de anticuerpo y de la temperatura de reacción óptima del mismo, se clasifican en: anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes (AHAI-C) (65%), y anemias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marargumar@gmail.com (M. Argüello Marina).

Tabla 1
Características clínicas y diagnósticas de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI)

	AHAI-C	Enfermedad por aglutininas frías	Síndrome de aglutininas frías secundario	Crioheemoglobinuria paroxística	AHAI mixta
Incidencia y edad	5-10 casos/millón de hab/año A cualquier edad, especialmente en > 65 años	0,45-1,9 casos/millón de hab/año Más frecuente en > 65 años	Infrecuente A cualquier edad	Infrecuente en niños Muy infrecuente en adultos	Infrecuente Desconocido
Causa desencadenante	- 50% idiopática - 50% secundaria (trastornos inmunológicos o síndromes linfoproliferativos de bajo grado)	Secundaria a síndrome linfoproliferativo de bajo grado en médula ósea	Secundaria a infección (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , VEB, CMV) o cáncer (linfoma agresivo)	Secundaria a infección viral (niños) o tumor hematológico (adultos, extremadamente raro)	Desconocida
Inmunoglobulina	IgG (rara vez IgA o IgM)	IgM (rara vez IgG)	IgM o IgG	IgG (puede ser IgM)	Coexisten IgG e IgM
Características del anticuerpo	Policlonal, inespecífico, reactivo a $\geq 37^\circ\text{C}$	Monoclonal, anti-I/i, reactivo en frío	Policlonal o monoclonal, Anti-I o anti-I, reactivo en frío	Policlonal, anti-P, bifásico en su reactividad	Coexisten anticuerpos fríos y calientes
Hemólisis predominante	Extravascular (principalmente en bazo)	Extravascular (principalmente en hígado) Intravascular en exacerbaciones agudas	Extravascular (hígado)	Intravascular	Según distribución de anticuerpos
Activación del complemento	En aproximadamente un 50% de los casos	Proximal intensa	Proximal intensa	Intensa, con formación de complejo de ataque a la membrana	Variable
Inmunoematología	IgG +++; C3d +/- En casos aislados puede ser IgM + o IgA +	C3d +++ En casos aislados puede ser IgG + o IgM +	C3d +++; IgG +/- En casos aislados puede ser IgM +	C3d +++ En casos aislados puede ser IgG + o IgM+	IgG +++; C3d +++ En casos aislados puede ser IgM +
Crioaglutininas Signos de hemólisis predominantes	Ausentes Elevación de Bi y LDH	Presentes Elevación de Bi y LDH	Presentes Elevación de Bi y LDH	Presentes Elevación de Bi y LDH. Hemoglobinuria y disminución marcada de haptoglobina	Presentes Elevación de Bi y LDH. Puede haber hemoglobinuria y disminución de haptoglobina
Clínica característica	Síndrome anémico. Esplenomegalia en casos graves	Síndrome anémico. Acrocianosis. Hepatomegalia en casos graves	Síndrome anémico Acrocianosis. Hepatomegalia en casos graves	Fiebre, escalofríos y dolor generalizado con los cambios de temperatura	Variable

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; AHAI-C: anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes; AHAI-F: anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos; Bi: bilirrubina indirecta; LDH: lactato-deshidrogenasa; VEB: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus.

hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (AHAI-F) (29%), hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos (1%) o AHAI mixta (5%). También pueden clasificarse en idiopáticas o primarias y en secundarias a una enfermedad de base, que generalmente es una enfermedad autoinmune o síndrome linfoproliferativo crónico, de tal forma que, aproximadamente la mitad son idiopáticas o primarias, y la otra mitad son secundarias². Asimismo, distinguimos las AHAI secundarias a fármacos, destacando los antibióticos y algunos antineoplásicos como la fludarabina, cobrando especial importancia en los últimos años los inhibidores de *check point* como el pembrolizumab o el nivolumab, que pueden provocar anemia y trombocitopenias de mecanismo inmune⁵.

Un paciente afecto de AHAI puede presentar síntomas de anemia (debilidad 88%, mareo 50%, disnea 9%), hemólisis (cálculos biliares e ictericia 21%, coluria 3%), y menos frecuentemente y en casos muy graves, hepatoesplenomegalia, hemoglobinuria y signos de fallo cardíaco². Además, tanto la AHAI-C como la AHAI-F se han asociado con un riesgo incrementado de trombosis^{6,7}.

En la **tabla 1** se exponen los distintos tipos de AHAI con sus características clínicas y diagnósticas.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Es la AHAI más frecuente (5-10 casos/millón de habitantes/año)¹. Está mediada por autoanticuerpos, generalmente de tipo

IgG (aunque existen casos de IgM e IgA), que reaccionan frente a antígenos de superficie del eritrocito y generalmente epítomos del grupo Rh. La hemólisis es predominantemente extravascular, en los macrófagos del bazo. En aproximadamente la mitad de los casos, este autoanticuerpo es capaz de activar el complemento, terminando en una pequeña proporción con la formación del complejo de ataque a la membrana, que condiciona una hemólisis intravascular del eritrocito¹.

Su nombre se debe a que la máxima afinidad en la unión antígeno-anticuerpo se alcanza a 37°C (**fig. 1**).

Aproximadamente un 50% de los casos de AHAI-C se consideran primarias o idiopáticas. En el otro 50% se puede identificar una causa desencadenante, frecuentemente trastornos inmunológicos como el lupus eritematoso sistémico e inmunodeficiencia común variable, o procesos linfoproliferativos subyacentes, siendo los más frecuentes la leucemia linfocítica crónica y el linfoma T angioinmunoblástico³. A este respecto se ha observado que algunos polimorfismos del antígeno citotóxico del linfocito T (CTLA-4) pueden conferir cierta predisposición a desarrollar trastornos inmunológicos, incluidos las citopenias inmunes, por su papel en la adquisición y regulación de la tolerancia inmune⁸.

Se han descrito casos de AHAI por anticuerpos calientes secundaria a infección grave por SARS-CoV-2, aunque en la mayoría de los casos se trata de un episodio único y autolimitado y con buena respuesta a la primera línea de tratamiento⁹.

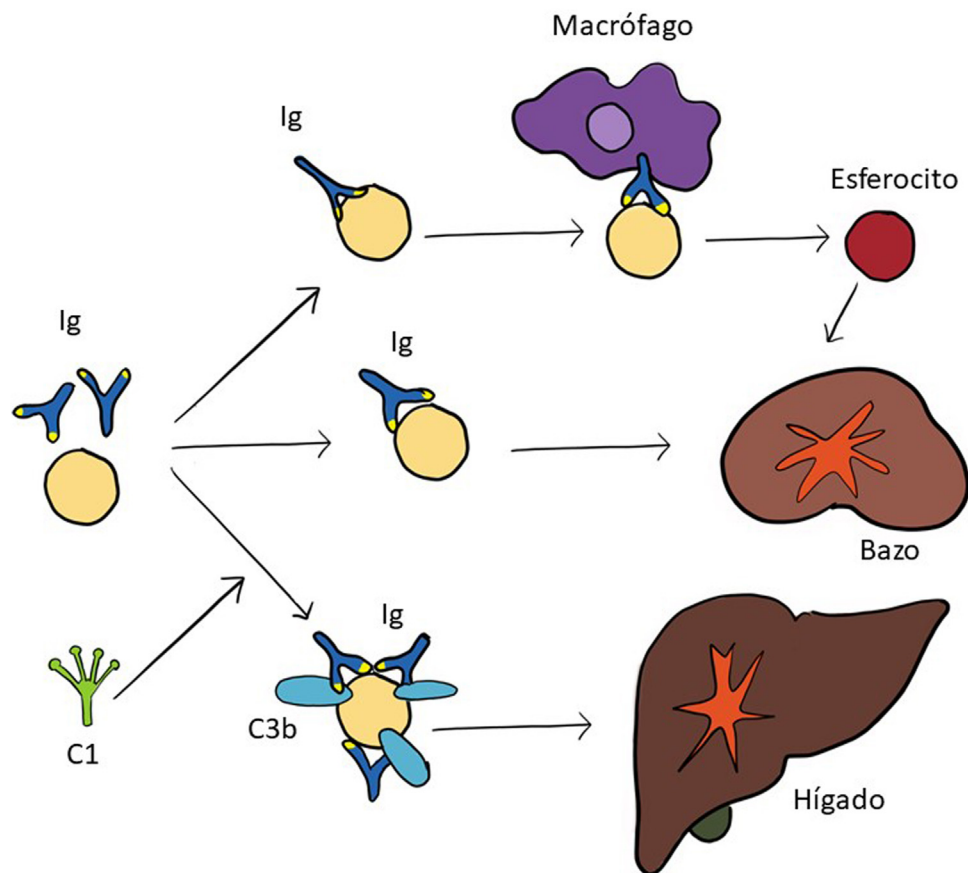


Figura 1. En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes (AHAI-C), las IgG se fijan a la membrana del hematíe, y estos, a su paso por el bazo, son detectados por los macrófagos. El resultado es la fagocitosis de los mismos (hemólisis extravascular) o la formación de esferocitos por pérdida de una parte de la membrana. Un pequeño porcentaje de la hemólisis será intravascular mediada por complemento.

El síndrome de Evans, caracterizado por la combinación simultánea o secuencial de AHAI y trombocitopenia inmune, se suele asociar con una anemia más grave y un peor pronóstico que la AHAI-C^{1,2,10}.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

Con una incidencia de 0,45-1,9 casos/millón de habitantes/año¹¹, se trata de una hemólisis provocada por autoanticuerpos predominantemente de tipo IgM y dirigidos frente a los antígenos i o I de la membrana del hematíe. Su máxima afinidad de unión al antígeno ocurre entre 0 y 4 °C¹.

Debido a la estructura pentamérica de la IgM, el autoanticuerpo es capaz de unirse a varios eritrocitos a la vez, aglutinando los hematíes y ralentizando el flujo sanguíneo en los capilares más superficiales. Esto intensifica el intercambio gaseoso, lo que provoca la acrocianosis o síndrome de Raynaud característicos de esta afectación (40-90%)². Por otro lado, la IgM es un potente activador del complemento, de modo que inicia la cascada de la vía clásica del complemento. Al regresar a la circulación central, el aumento de temperatura provoca la liberación de la IgM de la superficie del eritrocito, permaneciendo el marcaje mediante las moléculas de complemento (C3b), lo que supone un secuestro y destrucción de estos, mayoritariamente por los macrófagos del hígado¹¹ (fig. 2).

En la AHAI-F, la gravedad del cuadro es más dependiente de la amplitud térmica del autoanticuerpo que del título de este en sangre, entendiendo como tal la temperatura máxima a la que es

capaz de aglutinar los hematíes. Cuando el autoanticuerpo presenta una amplitud térmica de 28-30 °C, la aglutinación tiene lugar en las zonas acras del cuerpo incluso a temperatura ambiente¹¹.

Generalmente se trata de una IgM monoclonal kappa (80%) con clonalidad B en médula ósea demostrada por citometría, sin enfermedad sistémica asociada, que recibe el nombre de enfermedad por crioaglutininas crónica primaria¹². Aunque históricamente se han descrito diferentes tipos de linfoma de bajo grado como causa subyacente, estudios recientes muestran que pacientes con linfoma linfoplasmocítico secretor de IgM monoclonal y crioaglutininas no presentan la mutación MYD88 L265P presente en prácticamente todos los linfomas linfoplasmocíticos, y que presentan un reordenamiento de IGHV4-34 en lugar de la mutación IGHV3, característica de la macroglobulinemia de Waldenström¹³. Todo ello sugiere que la AHAI-F es secundaria a un proceso linfoproliferativo indolente específico, que generalmente no progresa a síndrome linfoproliferativo sistémico, quedando esta entidad aún pendiente de definir con exactitud^{14,13}.

Dentro de las AHAI-F, la diferenciación de una entidad específica que recibe el nombre de síndrome de aglutininas frías secundario está cada vez más aceptado^{2,3}. Se trata de un grupo heterogéneo de afecciones mediadas por crioaglutininas desencadenadas por una causa subyacente. Suele aparecer en niños, y generalmente son secundarias a infección (el más frecuente *Mycoplasma pneumoniae*, aunque también virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, o más recientemente, SARS-CoV-2). Más raramente pueden ser secundarias a cáncer, típicamente, linfoma B agresivo. Suelen ser autolimitadas y su manejo consiste en el control de la causa desencadenante^{1,2,11}.

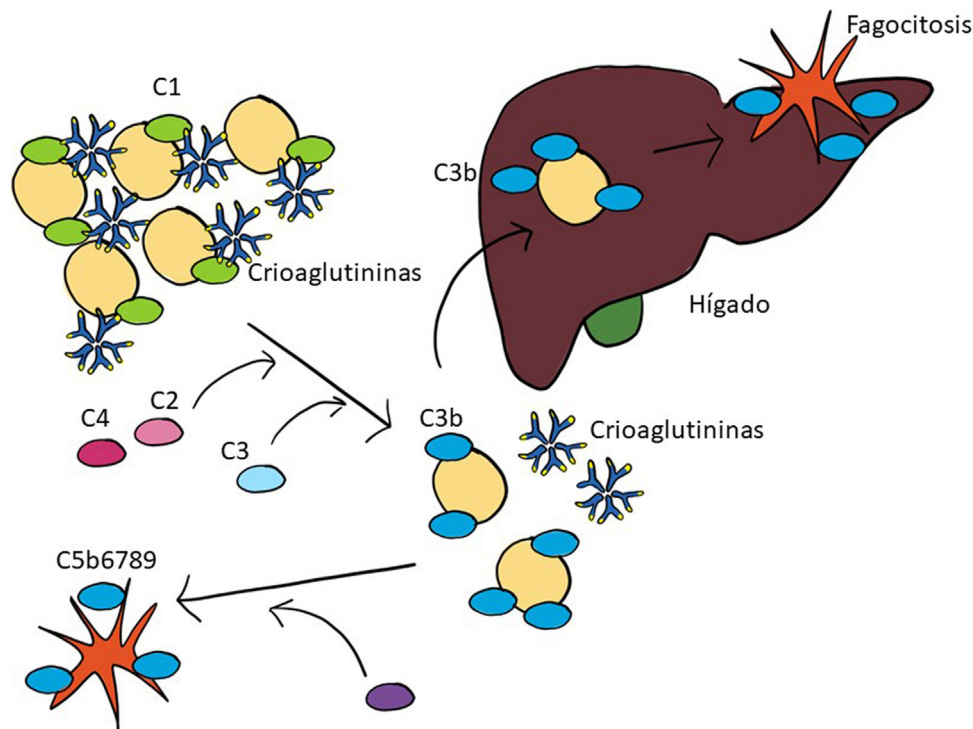


Figura 2. En las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos fríos (AHAI-F), la IgM aglutina hemáties en la circulación superficial, activando intensamente la cascada del complemento. Un pequeño % de la hemólisis es intravascular secundaria a la formación del complejo de ataque a la membrana, mientras que los hemáties restantes, opsonizados por C3a, son fagocitados mayoritariamente en el hígado.

Otras anemias hemolíticas autoinmunes menos frecuentes

Hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos (HPAF)

Se trata de una entidad provocada por un autoanticuerpo de tipo IgG bifásico denominado anticuerpo de Donath-Landsteiner^{1,2,15}. Este anticuerpo, en frío, se une a la membrana del eritrocito, y al regresar a la temperatura corporal de 37 °C, activa la cascada del complemento, que finaliza con la formación del complejo de ataque a la membrana provocando una hemólisis intravascular. Se asociaba frecuentemente a la infección por sífilis, pero actualmente, se trata de una afección rara, transitoria y que afecta casi exclusivamente a niños con infecciones virales (generalmente del grupo herpes)^{1,2,15}.

Anemia hemolítica autoinmune mixta

La AHAI mixta por anticuerpos fríos y calientes se caracteriza por la presencia combinada de altos títulos de aglutininas frías con autoanticuerpos calientes de tipo IgG^{1,16}. Se caracteriza por un cuadro clínico más severo y una peor respuesta al tratamiento¹.

Anemia hemolítica autoinmune secundaria a fármacos

Se trata de una afección rara, a pesar de que se han descrito más de 100 fármacos como posibles desencadenantes de AHAI¹⁶. Suponen el 10% del total de los diagnósticos de AHAI³. Hoy en día, los fármacos más frecuentemente relacionados con AHAI son los betalactámicos (principalmente ceftriaxona, seguida de otras cefalosporinas de tercera generación), cotrimoxazol y antiinflamatorios no esteroideos¹⁶. En cuanto a los quimioterápicos, se ha visto que la bendamustina y la fludarabina incrementan el riesgo de AHAI cuando se utilizan en el tratamiento de leucemia linfocítica crónica¹⁷. Recientemente se han identificado los inhibidores de la vía de la muerte celular programada (PD-1) como una posible causa farmacológica de la AHAI por anticuerpos calientes, por

tratarse de una vía con un importante papel fisiológico en la tolerancia inmunológica en el organismo¹⁸.

Diagnóstico

Para el diagnóstico de AHAI se requiere la presencia de tres elementos que deben coexistir: anemia, datos bioquímicos de hemólisis y test de Coombs directo (CD) positivo. (fig. 3).

El grado de anemia es variable y de ello depende la gravedad del cuadro. Se trata de una anemia normocítica, normocrómica y regenerativa, aunque en algunos casos es macrocítica por el aumento de reticulocitos o la aglutinación de hemáties en el caso de AHAI-F. Es interesante destacar un incremento en el recuento de la fracción de reticulocitos inmaduros en sangre periférica, como reflejo de una eritropoyesis acelerada en respuesta a una anemización aguda, lo que podría ayudar en el diagnóstico diferencial con otros tipos de anemia¹⁹. Sin embargo, la reticulocitosis no es un signo constante en los pacientes con AHAI, ya sea por acción de los autoanticuerpos a nivel medular o por un trastorno medular subyacente^{1,4}.

Por otro lado, en AHAI-F puede verse una discrepancia entre el hematocrito y los niveles de hemoglobina, con una concentración de hemoglobina corpuscular media elevada y un número absoluto de hemáties disminuido por la presencia de crioglobulinación. Por último, en equipos capaces de medir directamente la concentración de hemoglobina (además de calcularla), se puede observar un incremento del porcentaje de hiperchromos.

En el frotis de sangre periférica podemos encontrar anisocitosis con esferocitos en las AHAI-C, policromasia por reticulocitos de estrés, eritroblastos, y aglutinación de eritrocitos en el caso de AHAI-F (aunque también puede darse en AHAI mixta y en HPAF)^{2,4}.

En la bioquímica sanguínea se encuentran datos de hemólisis, con un incremento sérico de lactato-deshidrogenasa y de bilirrubina indirecta. Además, en caso de hemólisis intravascular se produce una disminución de haptoglobina, y aparición de hemoglobinuria y hemosiderinuria².

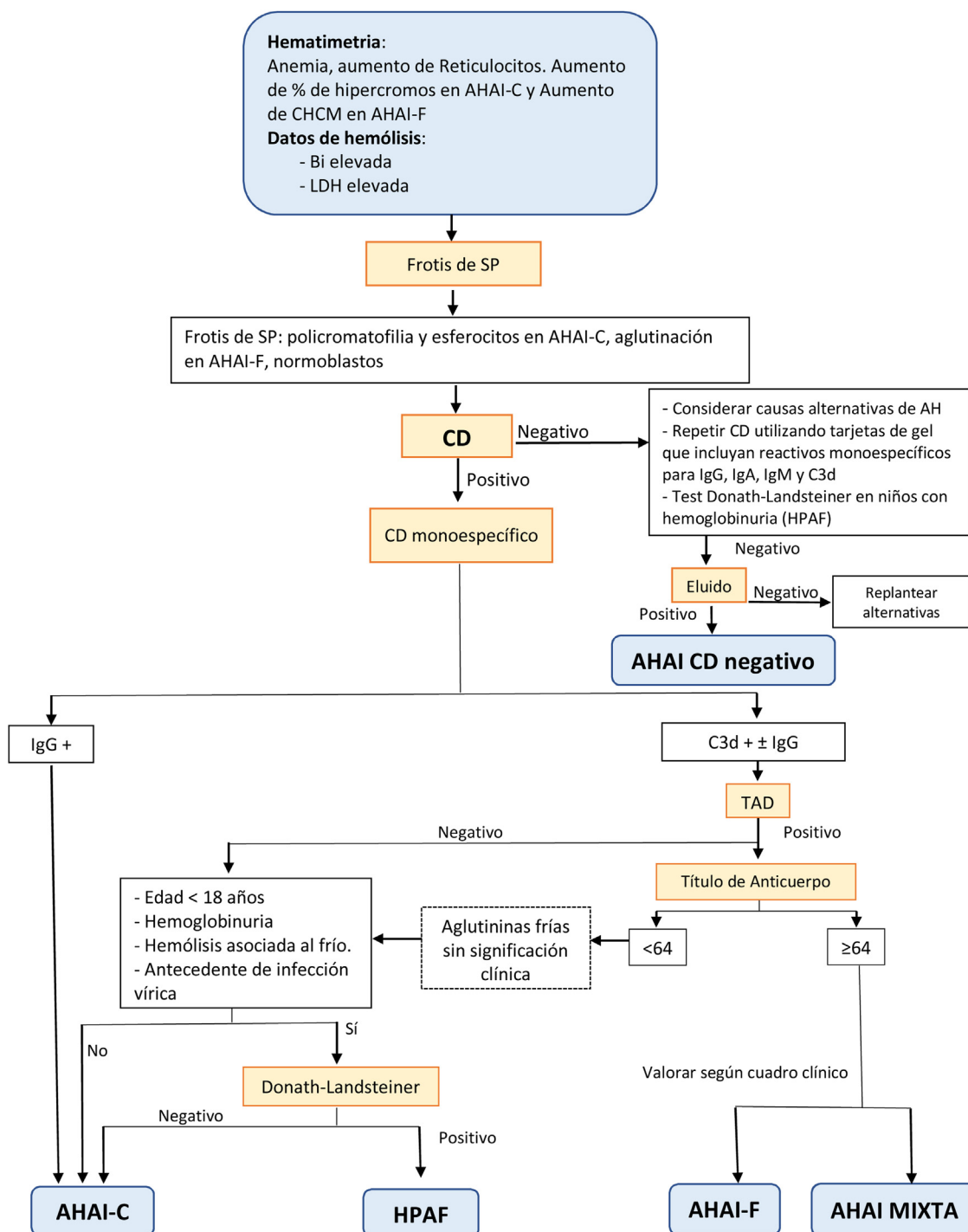


Figura 3. Algoritmo diagnóstico anemia hemolítica autoinmune.

Sin embargo, estos datos de laboratorio no tienen una alta especificidad y muchos de ellos pueden no alterarse, especialmente cuando la hemólisis es leve².

El test de Coombs directo (CD) es el que caracteriza la naturaleza inmune de la anemia². Por lo general, se realiza en primer lugar una prueba mediante un reactivo poliespecífico con suero con anticuerpos anti-IgG y anti-C3d. Si el resultado es positivo, se realiza una segunda prueba mono específica¹ (anti-IgG y anti-C3d +/- anti-IgM y anti-IgA) para definir el tipo de anticuerpo. Además, se debe titular el autoanticuerpo en suero y, en caso de sospecha de AHAI-F, definir su amplitud térmica.

Así pues, según el resultado del Coombs:

- La AHAI por anticuerpos calientes es positiva para IgG sola (35%) IgG + C3d (56%) o C3d sola (9%, únicamente cuando se ha descartado AHAI por anticuerpos fríos)². Para el diagnóstico de la AHAI por anticuerpos calientes de tipo IgA se necesita un CD mono específico IgA¹.
- La AHAI por anticuerpos fríos debe ser positiva para C3d por definición¹, pero puede ser débilmente positiva para IgG en el 20% de los casos¹². Para confirmar el diagnóstico debe tener un test

de aglutinación directa positivo y un título sérico de crioaglutininas mayor o igual a 64 (es decir, una actividad del autoanticuerpo que se mantenga al menos en una dilución de suero proporcional a 1/64)^{20,1}. Para titular el anticuerpo, el suero debe calentarse en un baño a 37–38 °C durante una hora para asegurar que los anticuerpos se han separado completamente de las células^{1,2}.

- La AHAI mixta presenta es positiva para IgG y C3d, coexistiendo los anticuerpos calientes y las crioaglutininas, con una amplitud térmica de al menos 30 °C².

En un 3 a 10% de las AHAI el CD es negativo²¹. En estos casos, el diagnóstico de AHAI supone un diagnóstico de exclusión. Un resultado falso negativo puede deberse a una baja densidad de inmunoglobulina, a una baja afinidad del anticuerpo por el antígeno, o a un anticuerpo que no ha sido testado (generalmente IgA). En caso de hemólisis inexplicada con CD negativo, se debe repetir un CD monoespecífico que incluya suero anti-IgG, anti-IgA y anti-C3d, preferiblemente en tarjeta de gel comercial antes que en tubo. Si persiste negativo, se debe plantear la realización de un eluido (diagnóstico en un 3% de las AHAI CD negativas)².

En aquellos pacientes con CD positivo para C3d +/- IgG en los que se ha excluido una enfermedad por anticuerpos fríos y existe hemoglobinuria, sintomatología asociada al frío o características serológicas atípicas, o si el paciente es menor de 18 años, se debe considerar descartar la presencia de un autoanticuerpo de Donath-Landsteiner para descartar una posible hemoglobinuria paroxística por anticuerpos fríos. La identificación del anticuerpo puede resultar técnicamente difícil y se debe realizar en un laboratorio de referencia²².

En cuanto a la AHAI inducida por fármacos, el CD suele ser positivo para IgG y/o C3d (excepto en el caso de hemólisis intravascular masiva). En los casos en los que exista una adecuada relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas no está indicada la realización de más estudios, así como tampoco lo está en los casos en los que se sabe que el medicamento sospechoso está asociado a la aparición de hemólisis independiente del fármaco (respuesta inmune de memoria). En los contados casos en los que se desee profundizar el estudio, se puede realizar un estudio serológico de detección de anticuerpos antifármaco, prueba que solo puede realizarse en determinados laboratorios de referencia⁵.

Tratamiento

Medidas de soporte

Transfusión de concentrados de hematías

La principal limitación que se presenta en la transfusión en las AHAI es la positividad en el escrutinio de anticuerpos irregulares y panaglutininas en el panel de células específicas del paciente. Además, la principal limitación que presenta la transfusión en las AHAI es la dificultad en encontrar unidades de concentrados de hematías compatibles por la existencia de panaglutininas contra antígenos presentes en la mayoría de los donantes. Por tanto, las indicaciones son restrictivas, pero no se debe evitar la transfusión en caso de anemia grave con riesgo vital²³. Si la estabilidad del paciente lo permite, se debe realizar un fenotipo extendido para transfundir isogrupo, así como realizar adsorciones para descartar la presencia de un aloanticuerpo oculto^{4,23}. Un estudio retrospectivo que incluyó 450 pacientes hospitalizados concluyó que la gran mayoría de las transfusiones en pacientes con AHAI son efectivas, con una incidencia de reacción hemolítica transfusional muy baja, y que el mayor rendimiento se da cuando el paciente presenta una hemoglobina de entre 4 y 5 g/dL²³.

En el caso de AHAI-F, deben realizarse las pruebas cruzadas a más de 37 °C. Además, para evitar la aglutinación y lisis de los

hematías durante la transfusión, se recomienda mantener caliente la extremidad de infusión, así como el uso de un calentador de bolsa mientras dura el proceso^{2,4,24}.

Otras medidas de soporte

En pacientes con AHAI-F es muy importante evitar la exposición al frío cuando sea posible para reducir el riesgo de exacerbaciones graves, cubriendo la cabeza, cara y extremidades cuando la exposición a condiciones climáticas adversas sea inevitable².

Los análogos de la eritropoyetina han demostrado incrementar los niveles de hemoglobina en AHAI, tanto por anticuerpos fríos como por anticuerpos calientes²⁵.

Se debe administrar ácido fólico a todos los pacientes con AHAI para evitar la aparición concomitante de una anemia megaloblástica secundaria por consumo².

En pacientes en tratamiento esteroideo está recomendada la protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones en aquellos pacientes en tratamiento glucocorticoideo con factores de riesgo para úlcera péptica o sangrado (tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos, antiagregación, anticoagulación o mayores de 60 años)²⁶. También es recomendable la profilaxis antibiótica con trimetoprin/sulfametoxazol y el control estricto de los niveles de glucemia, especialmente en pacientes diabéticos o que reciban dosis altas de prednisona.

El recambio plasmático con albúmina se puede considerar en situaciones de extrema gravedad, aunque su beneficio es autolimitado y se debe instaurar la terapia dirigida lo antes posible^{1,2}.

Tanto la AHAI-C como la AHAI-F suponen un riesgo incrementado de eventos trombóticos^{6,7}. La tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM), sin estar las indicaciones claramente establecidas, se recomienda en aquellos pacientes con exacerbaciones agudas, hospitalizados con hemólisis importante, esplenectomizados o con factores de riesgo trombótico^{27,1,2,4,24}.

Tratamiento dirigido

Los distintos tratamientos dirigidos aparecen resumidos en la tabla 2.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Primera línea

La primera línea de tratamiento para los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes continúan siendo los glucocorticoides^{27,1,2}. En torno al 80% de los pacientes responde inicialmente al tratamiento con prednisona a 1-2 mg/kg/día con un tiempo de respuesta de entre siete y 25 días⁶, entendiéndose como respuesta al tratamiento el aumento de Hb en 2 g/dL y normalización de lactato-deshidrogenasa, haptoglobina y bilirrubina indirecta, mientras que la respuesta parcial consiste en la mejoría de los parámetros analíticos sin llegar a cumplir criterios de respuesta completa. En pacientes con respuesta se debe iniciar una desescalada de dosis tras tres semanas de tratamiento, y deben transcurrir por lo menos cuatro a seis meses hasta la suspensión completa del mismo, para evitar las recaídas. Los bolos de glucocorticoides pueden ser de utilidad en formas agudas muy graves, a dosis de 250 mg/día de metilprednisolona IV durante tres días²⁷.

Un paciente que no presenta respuesta tras 21 días de tratamiento se debe considerar refractario y la terapia con glucocorticoides debe suspenderse^{27,1}. Los datos para el uso de dexametasona son limitados, pero no sugieren que la dexametasona sea superior a prednisona².

Aproximadamente el 20% de los pacientes se mantendrán en remisión tras la suspensión de los glucocorticoides, y pese a que un 40% podría mantenerse con niveles aceptables de hemoglobina

Tabla 2
Tratamientos en anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI)

	AHAI-C	Enfermedad por aglutininas frías	SD aglutininas frías	Criohegobinuria paroxística	AHAI mixta
Primera línea	Prednisona a 1-2 mg/kg/día. Prednisona + rituximab si Hb < 8 g/dL, AHAI atípica y síndrome de Evans	Corticoides no eficaces Rituximab 375 mg/m ² semanal x 4 semanas Considerar rituximab-bendamustina en pacientes adecuados	Tratamiento de la infección desencadenante. Medidas de soporte si anemia grave	Medidas de soporte	Prednisona a 1-2 mg/kg/día Añadir rituximab si clínica compatible con crioaglutininas
Segunda línea	Rituximab 375 mg/m ² una vez a la semana durante 4 semanas.			*Se ha reportado un único caso de anemia severa con buena respuesta a Eculizumab	
Tercera línea	Esplenectomía en casos muy seleccionados sin respuesta a rituximab. Inmunosupresores	La esplenectomía está contraindicada	La esplenectomía está contraindicada	La esplenectomía está contraindicada	La esplenectomía está contraindicada
Fármacos en estudio	- Fostamatinib (fase 3): ITK esplénico - Nipocalimab (fase 3): antirreceptor FcRn - Pegcetacoplan (fase 2): inhibidor de C3 - Parsaclisib (fase 2): Inhibidor PI3K - Bortezomib + Anti-CD20 (fase 2): inhibidor del proteosoma	- Sutimlimab (fase 3): Inhibidor de C1S. Aprobado por FDA en febrero del 2022 - Eculizumab (fase 2): Inhibidor C5 - Pegcetacoplan (fase 2): inhibidor de C3 - Ibrutinib: inhibidor BTK, estudio retrospectivo			

AHAI: anemia hemolítica autoinmune; AHAI-C: anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes; SD: síndrome; ITK: inhibidor de tirosin cinasa; FcRn: receptor FC neonatal; FDA: Food and Drugs Administration; BTK: tirosin cinasa de Bruton.

con dosis de mantenimiento de prednisona de 15-20 mg/día, dados los efectos secundarios de un tratamiento a largo plazo, se debe recomendar una terapia de segunda línea².

En pacientes con infecciones graves intercurrentes, se puede añadir al tratamiento glucocorticoideo inmunoglobulinas IV (Ig IV) a dosis de 0,4 g/kg/día durante cinco días, con una tasa de respuesta en torno a un 30-40% en uno a cinco días, y una duración de respuesta de aproximadamente tres semanas²⁸.

Se ha estudiado la administración conjunta de rituximab y glucocorticoides en primera línea de tratamiento en dos estudios prospectivos aleatorizados^{29,30}. En ambos se demostró una mejor respuesta a largo plazo en el grupo que recibió ambos tratamientos. En este contexto, el primer consenso internacional recomienda añadir rituximab al tratamiento de primera línea en casos graves: niveles de Hb < 8 g/dL, AHAI mediada por IgA, AHAI mixta, AHAI con CD negativo y síndrome de Evans^{1,2,4,28}.

Segunda línea

Actualmente, excepto si se ha utilizado en primera línea, la recomendación para la terapia de segunda línea es el rituximab^{27,1,2,31}. La dosis recomendada es de 375 mg/m² una vez a la semana durante cuatro semanas, o bien dos dosis de 1 g separadas por dos semanas^{1,2,31,32}.

Aproximadamente el 80% responde al tratamiento con rituximab con un tiempo de respuesta de entre tres a seis semanas y una tasa de respuesta mantenida a los tres años del 60%²⁷. La tasa de recaídas a los tres años es del 30%³¹.

Asimismo, un ensayo clínico valora actualmente la respuesta a una menor dosis de rituximab (dosis fija de 100 mg semanales, cuatro dosis) junto con prednisona 1 mg/kg/día durante 30 días seguido de bajada de dosis. Los resultados preliminares muestran una respuesta del 100%, con una respuesta mantenida al año de

aproximadamente el 90% y una disminución de la dosis acumulada de esteroides en todos los pacientes cercana al 50% (NCT01345708).

Otras y nuevas terapias

La esplenectomía hoy en día se recomienda únicamente a pacientes que no responden o que recaen tras rituximab^{1,2,4,33} con una tasa de respuesta inmediata en torno a un 70%, pero una tasa de respuesta mantenida de entre un 20-50%²⁷, asumiendo un alto riesgo de infección grave secundaria y un incremento del riesgo trombótico. No se recomienda en pacientes mayores de 65 años²⁷.

Otras terapias propuestas para tercera línea han sido azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato mofetil y bortezomib^{2,4}, cuyos resultados de tasas de respuesta se basan en pequeños estudios retrospectivos y reportes de casos^{27,2}.

En pacientes con enfermedad refractaria, el uso de bortezomib combinado con dexametasona ha demostrado eficacia en un estudio reciente con ocho pacientes multirrefractarios³⁴ y algunos estudios con daratumumab muestran asimismo resultados prometedores en pacientes refractarios a rituximab³⁵.

El fostamatinib, un inhibidor de tirosin cinasa esplénico ya disponible para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica autoinmune, se encuentra actualmente en un ensayo fase 3 con resultados prometedores para pacientes refractarios a primera línea y con un buen perfil de seguridad³⁶. También están en ensayos clínicos fase 3 el nipocalimab (anticuerpo antirreceptor FcRn que impide la recirculación de anticuerpos; NCT04119050), parsaclisib (inhibidor de PI3K; NCT05073458) y el bortezomib (inhibidor del proteosoma) en asociación con anti-CD20 (NCT04083014).

La mayoría de los fármacos referidos están en investigación, no aprobados por la EMA, y dado que los resultados son preliminares, deben utilizarse con aprobación por el comité hospitalario de uso de medicamentos en situaciones especiales (CUMSE) y con las precauciones debidas.

En el caso de una AHAI-C secundaria, el tratamiento de la causa subyacente está indicado si la AHAI es resistente a la primera línea de tratamiento^{27,1,2,4}.

Casos de anemia hemolítica autoinmune aguda muy grave

En casos de crisis hemolíticas graves (con Hb < 6 g/dL o inestabilidad hemodinámica), el rápido deterioro del paciente puede desembocar en un fallo multiorgánico, con una mortalidad en torno al 30%³⁷ pese a la instauración de un tratamiento intensivo. En estos casos, se recomienda iniciar tratamiento con bolos de metilprednisolona a 100-200 mg/día durante 7-10 días o 250-1.000 mg/día durante uno a tres días, seguido de la pauta oral recomendada de prednisona. Las transfusiones deben individualizarse, recomendando la transfusión de un concentrado de hematíes al día, con control posterior de hemoglobina y datos bioquímicos de hemólisis. Además, se recomienda superponer una pauta de Ig IV a dosis de 0,4 g/kg/día durante cinco días, especialmente en caso de infección concomitante.

Si no se observa respuesta en una semana, se recomienda añadir precozmente rituximab a dosis semanal de 375 mg/kg/día durante cuatro semanas.

En caso de reticulocitopenia se puede añadir un análogo de la eritropoyetina.

En caso de no respuesta en siete a 10 días se puede considerar el recambio plasmático como terapia puente hasta lograr una respuesta de los tratamientos dirigidos, aunque la evidencia de su eficacia es limitada y controvertida²⁷.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

La tasa de respuestas obtenidas con tratamiento corticoideo son muy bajas y precisan una dosis muy alta, con lo que se desaconseja su uso^{20,2,38,31}. La esplenectomía tampoco es eficaz, ya que la eliminación de los eritrocitos opsonizados por moléculas del complemento se lleva a cabo principalmente en el hígado³¹.

En casos en los que la hemólisis está compensada o con anemia leve sin síndrome anémico asociado, se puede optar por seguimiento sin tratamiento^{1,2,38}.

Primera línea

El tratamiento de elección consiste en rituximab en monoterapia, cuatro dosis semanales a 375 mg/m², obteniendo una tasa de respuesta del 45-60%. Las respuestas mantenidas son raras y la mayoría de los pacientes recaen entre 12 y 15 meses después, aunque responden a tratamientos repetidos con rituximab^{20,1}.

La combinación de quimioterapia con rituximab incrementa tanto la tasa como el tiempo de respuesta. Tanto el esquema fludarabina-rituximab como bendamustina-rituximab incrementaron la tasa y el tiempo de respuesta. Sin embargo, la primera combinación presenta una mayor toxicidad, tanto a largo como a corto plazo, destacando un incremento de aparición de neoplasias tardías (9%). Bendamustina-rituximab presentó un perfil de toxicidad aceptable, con una tasa de respuesta en torno al 78% y una mediana de respuesta de 88 meses con una incidencia de neoplasias tardías superponible a la de pacientes no tratados²⁰. Esto lo convierte en una combinación para tener en cuenta para el tratamiento de primera línea en pacientes fit³¹.

Nuevas terapias

La inhibición del complemento mediante anticuerpos dirigidos frente a C5 (eculizumab), C3 (pegcetacoplan) y C1S (sutimlimab) están reportando resultados prometedores en sendos ensayos clínicos.

En un estudio fase 2 que incluyó a 13 pacientes (12 con AHAI crónica y 1 con AHAI aguda secundaria) que recibieron eculizumab,

se logró una disminución de los requerimientos transfusionales en ocho pacientes y una independencia transfusional en tres. Aquellos que presentaron anticuerpos de mayor amplitud térmica necesitaron una mayor dosis de eculizumab y presentaron peor respuesta³⁹.

Un pequeño reporte de cuatro pacientes tratados con pegcetacoplan también muestra resultados esperanzadores⁴⁰.

En cuanto al sutimlimab, los resultados preliminares de un estudio pivotal multicéntrico fase 3 (estudio Cardinal) muestran un rápido incremento de los niveles de hemoglobina tras la primera dosis. El fármaco se administró bisemanalmente, alcanzándose el objetivo primario (incremento de Hb ≥ 1,5 g/dL con independencia transfusional en la semana 23) en el 73% de los pacientes en comparación con un 15% en el brazo placebo⁴¹. El fármaco acaba de ser aprobado (4 de febrero) por la FDA para AHAI-F.

La duración de la respuesta a la administración de inhibidores del complemento parece limitada, recuperándose tras una nueva administración del fármaco. Esto probablemente implique que deberá administrarse en forma de terapia indefinida para mantener su eficacia. Se trata por tanto de un posible nuevo horizonte para los pacientes refractarios o que no pueden recibir anti-CD20¹⁵.

Por otro lado, un estudio retrospectivo de 10 pacientes muy reciente muestra un 100% de respuesta en pacientes tratados con ibrutinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton⁴².

Otras anemias hemolíticas autoinmunes

La AHAI mixta suele tener un inicio brusco, un curso grave y una pobre respuesta al tratamiento. Se deben administrar glucocorticoides a dosis altas en primera línea, y en caso de clínica de aglutininas frías florida, se debe considerar iniciar terapia frente a AHAI por anticuerpos fríos. La esplenectomía está contraindicada⁴.

En pacientes con AHAI farmacológica se debe suspender el fármaco desencadenante e individualizar la administración de corticoterapia³.

La anemia paroxística por anticuerpos fríos remite espontáneamente, pero la anemia puede llegar a ser muy grave⁴. Sobre este tema hay pocos estudios; en uno de ellos se reporta una respuesta a una dosis única de eculizumab³⁹.

En cuanto a la AHAI secundaria por anticuerpos fríos, la única terapia aceptada es el tratamiento de la infección desencadenante².

Conclusiones

La AHAI conforma un grupo heterogéneo de entidades cuyo diagnóstico específico es especialmente importante para poder individualizar un tratamiento de acuerdo con la patogenia y gravedad de cada entidad. El diagnóstico de sospecha debe establecerse mediante los datos analíticos de laboratorio, mientras que la piedra angular del mismo será el test de Coombs. En la AHAI-C, la primera línea de tratamiento continúa siendo los glucocorticoides, junto con rituximab en los casos más graves. La AHAI-F, en caso de indicación, debe tratarse con terapia anti-CD20 como primera opción, asociada o no a bendamustina. Actualmente existe una gran variedad de ensayos clínicos con nuevas terapias para pacientes refractarios que actúan sobre los linfocitos B como el bortezomib, inhibidores de la recirculación de anticuerpos y de los receptores de Fc en las AHAI-C, así como inhibidores de moléculas del complemento en las AHAI-F, que previsiblemente ampliarán los horizontes de manejo de este grupo de enfermedades.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137:1283–94.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176:395–411.
- Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med*. 2021;385:1407–19.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176:395–411.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;177:208–20.
- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. 2020;41:100648.
- Davis EJ, Salem JE, Young A, Green JR, Ferrell PB, Ancell KK, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*. 2019;24:584–8.
- Lecouffe-Desprets M, Néel A, Gravelleau J, Leux C, Perrin F, Visomblain B, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1023–8.
- Broome CM, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylsma LC, Fryzek JP, et al. Increased risk of thrombotic events in cold agglutinin disease: A 10-year retrospective analysis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4:628–35.
- Ward FJ, Hall AM, Cairns LS, Leggat AS, Urbaniak SJ, Vickers MA, et al. Clonal regulatory T cells specific for a red blood cell autoantigen in human autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2008;111:680–7.
- Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Are Patients With Autoimmune Cytopenias at Higher Risk of COVID-19 Pneumonia? The Experience of a Reference Center in Northern Italy and Review of the Literature. *Front Immunol*. 2021;11:6091–8.
- Fattizzo B, Michel M, Giannotta JA, Hansen DL, Arguello M, Sutto E, et al. Evans syndrome in adults: an observational multicenter study. *Blood Adv*. 2021;5:5468–78.
- Berentsen S, Tjønnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev*. 2012;26:107–15.
- Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood*. 2020;136:480–8.
- Randen U, Trøen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica*. 2014;99:497–504.
- Małecka A, Trøen G, Tierens A, Østlie I, Małecki J, Randen U, et al. Frequent somatic mutations of KMT2D (MLL2) and CARD11 genes in primary cold agglutinin disease. *Br J Haematol*. 2018;183:838–42.
- Berentsen S, Hill A, Hill QA, Tvedt THA, Michel M. Novel insights into the treatment of complement-mediated hemolytic anemias. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719873321.
- Garbe E, Andersohn F, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *Br J Haematol*. 2011;154:644–53.
- Chan M, Silverstein WK, Nikonova A, Pavenski K, Hicks LK. Bendamustine-induced immune hemolytic anemia: a case report and systematic review of the literature. *Blood Adv*. 2020;4:1756–9.
- Khan U, Ali F, Khurram MS, Zaka A, Hadid T. Immunotherapy-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Immunother Cancer*. 2017;5:15.
- Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med*. 2015;35:133–63.
- Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med*. 2021;385:1407–19.
- Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R. Erythrocytosis: Paroxysmal Cold Haemoglobinuria: A Clinico-Pathological Study of Patients with a Positive Donath-Landsteiner Test. *Hematology*. 1999;4:137–64.
- Chen C, Wang L, Han B, Qin L, Ying B. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18739.
- Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021;137:1295–303.
- Fattizzo B, Michel M, Zaninoni A, Giannotta J, Guillet S, Frederiksen H, et al. Efficacy of recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia: a multicenter international study. *Haematologica*. 2021;106:622–5.
- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2017;176:395–411.
- Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124:2930–6.
- Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163:393–9.
- Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92:23–7.
- Murakhovskaya I. Rituximab Use in Warm and Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clin Med*. 2020;9:4034.
- Gutiérrez Jomarrón I, López Rubio M, Morado Arias M, Arrizabalaga B, de la Iglesia S, Beneitez D, et al. Autoimmune haemolytic anaemias: A retrospective study of 93 patients. *Med Clin*. 2020;154:331–7.
- Brodsky RA. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2019;381:647–54.
- Fadlallah J, Michel M, Crickx E, Limal N, Costedoat N, Malphettes M. Bortezomib and dexamethasone, an original approach for treating multi-refractory warm autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2019;187:124–8.
- Rieger MJ, Stolz SM, Ludwig S, Benoit TM, Bissig M, Widmer CC, et al. Daratumumab in rituximab-refractory autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2021;194:931–4.
- Kuter DJ, Agajanian R, Arnold DM, Boxer M, Broome C, Field JJ, et al. Fostamatinib, a Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor, for the Treatment of Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia: Initial Results of the Multicenter, Open-Label Extension Period of the Soar Phase 2 Study. *Blood*. 2018;132:3612.
- Lafarge A, Bertinchamp R, Pichereau C, Valade S, Chermak A, Theodose I, et al. Prognosis of autoimmune hemolytic anemia in critically ill patients. *Ann Hematol*. 2019;98:589–94.
- Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020;11:590.
- Röth A, Bommer M, Huttman A, Herich-Terhurne D, Kuklik N, Rekowski J, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): An open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv*. 2018;2:2543–9.
- Grossi F, Shum MK, Gertz MA, Roman E, Deschatelets P, Hamdani M, et al. Inhibition of C3 with APL-2 Results in Normalisation of Markers of Intravascular and Extravascular Hemolysis in Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA). *Blood*. 2018;132:3623.
- Roeth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Inhibition of Complement C1s By Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Efficacy and Safety Results from the Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 CADENZA Study. *Blood*. 2021;138:349.
- Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, Treon S, Fattizzo B, Cassin R, et al. Effective Treatment of Cold Agglutinin Disease/Cold Agglutinin Syndrome with Ibrutinib: An International Case Series. *Blood*. 2020;136:29–30.